

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

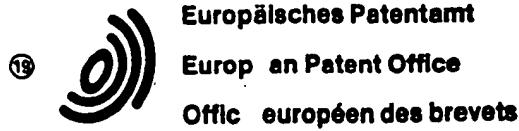
Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



⑯ Numéro de publication: **0 051 020**  
B1

⑯

**FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

㉙ Date de publication du fascicule du brevet:  
**08.08.84**

㉚ Int. Cl.: **C 07 D 453/06, A 61 K 31/435**

㉛ Numéro de dépôt: **81401842.4**

㉜ Date de dépôt: **20.10.81**

㉝ Acidesaza bicyclooctane carboxyliques, leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

㉞ Priorité: **21.10.80 FR 8022438**

㉟ Titulaire: **ADIR, 22, rue Gamier,  
F-92200 Neuilly-sur-Seine (FR)**

㉟ Date de publication de la demande:  
**05.05.82 Bulletin 82/18**

㉟ Inventeur: **Vincent, Michel, 8 Allée du Prunier Hardy,  
F-92220 Bagneux (FR)**  
Inventeur: **Remond, Georges, 9 av. des Etats-Unis,  
F-78000 Versailles (FR)**  
Inventeur: **Laubie, Michel, 35 av. Foch,  
F-92420 Vaucresson (FR)**

㉟ Mention de la délivrance du brevet:  
**08.08.84 Bulletin 84/32**

㉟ Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**

㉟ Documents cités:  
**US - A - 3 833 582**

**CHEMISCHE BERICHTE**, vol. 96, no. 5, 1985 (DE) R.  
ALBRECHT et al.: "Heterocyclen durch Diensynthese. II.  
N-(Butyloxycarbonylmethylen)-p-toluenesulfonamid, ein  
neues Dienophil zur Darstellung von Pyridin-, Piperidin-  
und Piperidin-Derivaten durch Diels-Alder-Synthese",  
pages 1431-1434

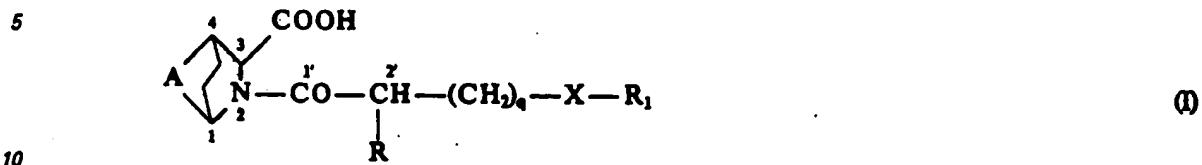
**EP 0 051 020 B1**

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date d'publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

**Description**

**La présente invention se rapporte à des acides azabicyclooctane carboxyliques, à leur préparation et aux compositions pharmaceutiques les contenant.**

Plus particulièrement, ell concern des composés d formule générale (I):



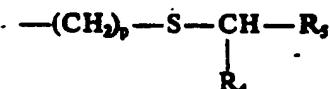
dans laquelle A représente un radical vinylène ou diméthylène

15 q est 0 ou 1,  
R représente un radical alkyle inférieur pouvant porter un groupe amino  
X représente  $-S-$  et R<sub>1</sub> représente H, ou bien X représente  $-NH-$  et  
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule



R<sub>2</sub> représente un hydroxyle ou un groupement alcoxy inférieur

R<sub>3</sub> représente un hydroxyle ou un groupement époxy méthoxy.



30

### **Reactive vs. Predictive Inference in Machine Learning (2.1.2)**

R<sub>4</sub> est H, un radical alkyle inférieur ou cycloalkyle (C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>).

25 Rest H, un r

On entend par radicaux alkyle ou alcoyle inférieurs des groupes ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

On entend par radicaux alkyle ou alcoxy intérieurs des groupes ayant de 1 à 4 atomes de carbone.  
On connaît le brevet des Etats Unis N° 3 833 562 concernant des azabicycloalcanes oxygénés pouvant porter des substituants aralkyle ou acyle sur l'atome d'azote du cycle, composés qui sont actifs sur le S.N.C. et comme agents fongicides. Or, les composés selon la présente invention sont des dérivés d'alpha-aminoacides, portant un groupe carboxy en position alpha de l'azote du cycle, et éventuellement un second groupe alpha-aminoacide sur la chaîne latérale, chacun de ces atomes d'azote étant engagé dans une liaison peptidique. Cette structure particulière des composés leur procure une activité sur le système de conversion de l'angiotensine responsable de certains cas d'hypertension.

L'invention se rapporte également aux sels de composés de formule générale (I) obtenus avec un base minérale ou organique thérapeutiquement compatible.

**L'invention se rapporte également aux sels d'addition des composés de formule (I) dans laquelle X est NH avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible.**

**50** Les composés de formule (I) comportent au moins 2 atomes de carbone asymétrique. Selon la position des substituants et le degré d'hydrogénéation, il existe 2 à 8 centres d'asymétrie.

**Les composés racémiques peuvent être dédoublés en leurs mélanges de diastéréoisomères ou d'épimères, ou dédoublés en leurs énantiomères de manière connue. Ces divers isomères font partie de l'invention de même que les composés racémiques.**

55 L'invention comprend plus particulièrement les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente NH et R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle ou phénylalkyle ayant au plus 8 atomes de carbone. De plus, les composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupe diméthylène sont préférés et R représente avantagieusement un groupe méthyle.

Les composés selon l'invention ainsi que leurs sels sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils inhibent notamment la transformation du décapeptide angiotensin I en l'octapeptide angiotensine II par une inhibition de l'enzym de conversion.

Les composés selon l'invention ont une action inhibitrice sur les enzymes comme les carboxypolypeptidases ou les enképhalinases. Leur emploi thérapeutique permet donc de réduire, si même de

supprimer l'action de ces enzymes, en agissant sur un des mécanismes directement responsables de l'hypertension ou de l'insuffisance cardiaque.

L'invention se rapporte donc à l'emploi thérapeutique des composés de formule générale (I) et de leurs sels, notamment pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale I ou un de ses sels d'addition, avec un excipient inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

En vue de l'emploi en thérapeutique, les composés de formule générale (I) ou leurs sels sont présentés sous des formes pharmaceutiques convenant pour l'administration par voie intraveineuse ou orale. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment, outre le principe actif, un ou plusieurs excipients inertes, nontoxiques convenant pour l'usage pharmaceutique et/ou un agent liant, un agent aromatisant, un agent de délitement, un agent édulcorant, un agent lubrifiant ou bien encore un véhicule liquide adapté à l'administration par voie intraveineuse.

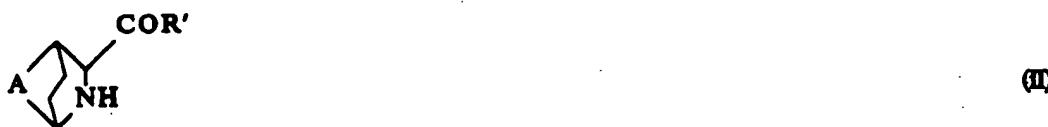
Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre contenir un autre principe actif d'action synergique ou complémentaire. Parmi ces derniers principes actifs, on pourra citer un diurétique et, notamment, un saluriélique, comme par exemple un thiazide, un dihydrothiazide, un chloro sulfamide, un acide dihydrobenzofuran 2-carboxylique ou un dérivé de l'acide phenoxy acétique. Des exemples de tels composés sont la N (3'-chloro 4'-sulfamyl benzamido) 2-méthyl indoline, l'acide éthacrylique, le furosémide.

On pourra également ajouter une substance  $\alpha$ -adrénolytique, un  $\beta$ -bloqueur, un antagoniste calcique ou un agoniste des récepteurs dopaminergiques vasculaires.

La posologie utile peut varier largement en fonction de l'âge, du poids du patient, de la sévérité de l'indication thérapeutique ainsi que la voie d'administration. La voie d'administration préférée est la voie orale mais la voie intraveineuse est également parfaitement appropriée au traitement de l'hypertension.

D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonnera entre 10 et 200 mg.

L'invention comprend également un procédé d'obtention des composés de formule générale (I), selon lequel on soumet un acide azabicyclooctane carboxylique ou l'un de ses esters, de formule générale (II)



dans laquelle la définition du substituant A est la même que dans la formule (I), et R' représente un hydroxy ou alcoxy inférieur, à l'action d'un acide carboxylique substitué de formule générale (III):



dans laquelle q a la définition mentionnée pour la formule (I), et R'' est un alkyle inférieur ou aminoalkyle protégé, X' représente SH ou un groupement NH<sub>2</sub> protégés par les radicaux acyles habituels tels que par exemple acétyle, benzyloxy carbonyle ou terbutoxycarbonyle, ou un de ses dérivés fonctionnels.

Pour obtenir un dérivé d'acide de formule générale (IV):



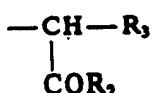
dans laquelle les substituants ont les définitions déjà mentionnées ci-dessus, qui est soumis aux procédés de déprotection habituel tels que saponification et/ou hydrogénélyse et fournit ainsi un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est H, puis le cas échéant, on soumet le composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est H, et X est NH à une réaction d'alkylation réductive par un composé de formule générale (V)



dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations indiquées dans la formule (I) pour obtenir un composé de

formule (I) dans laquelle X est NH et R<sub>1</sub> est

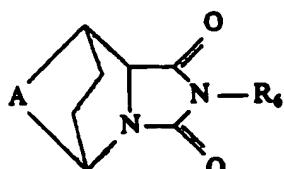
5



Les composés intermédiaires de formule générale (II) ont été préparés par un procédé selon lequel on soumet une imidazo pyridine, de formule générale (VI):

10

15



(VI)

dans laquelle A a la signification mentionnée ci-dessus et R<sub>4</sub> est un radical tel que phényle substitué ou non, à une réaction d'hydrolyse par l'un des procédés habituels tel que l'ébullition avec une solution aqueuse de soude. Les composés de formule (VI) sont décrits par BEN-ISHLAI et GOLDSTEIN (Tétrahédon, 27, pp. 3119–3127 [1971]).

20 Les exemples suivants illustrent l'invention.

25

#### Exemple 1

N [mercaptopo-3 (RS) méthyl-2 propionyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo [2.2.2] octane

##### Stade A

30

Aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo [2.2.2] octane

35

3,8 g (0,0148 mol) de dihydro-8,8 a dioxo-1,3 éthano-5,8 phényl-2 (2H, 5H) imidazo [1,5-a] pyridine (préparé selon D. BEN-ISHLAI et E. GOLDSTEIN, Tétrahédon, vol. 27, p. 3119–3127) sont mis en suspension dans une solution de 30 ml de soude 4 N et de 10 ml de méthanol. Le mélange est porté au reflux pendant 24 heures, refroidi, filtré et le filtrat acidifié par 30 ml d'acide chlorhydrique 4 N puis passé sur 200 ml de résine échangeuse d'ion Dowex 50 H<sup>+</sup>.

Après lavage de la résine à l'eau distillée jusqu'à absence d'ion chlorure dans l'éluat, le composé cherché est élut par 500 ml d'ammoniaque N/1. Les éluats ammoniacaux évaporés à sec laissant un résidu qui est le produit cherché.

40

Poids: 1,8 g (78%)

Point de fusion (Bloc Kofler): 253–255°

45

##### Stade B

N [Acétylthio-3 (RS) méthyl-2 propionyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo [2.2.2] octane

50

0,850 g (0,0055 mol) d'Aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo [2.2.2] octane obtenu au stade précédent sont mis en suspension dans une solution de 1,33 g (0,011 mol) de N diméthyl aniline dans 40 ml de chlorure de méthylène.

55

1 g (0,0055 mol) de chlorure de l'acide acétylthio-3 (RS) méthyl-2 propionique sont ajoutés goutte à goutte en 5 minutes à la solution précédente agitée à température ambiante. L'agitation est poursuivie pendant 15 heures. La solution obtenue est coulée sur un mélange comprenant 150 g de glace pilée et 30 ml de solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique. La phase organique est soutirée, lavée à HCl N puis à l'eau distillée jusqu'à neutralité, séchée sur SO<sub>4</sub> Ca, filtrée concentrée à sec et le résidu d'évaporation chromatographié sur silice Merck F 254 en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol (95/5).

60

0,550 g (34%) de produit cherché est obtenu sous forme d'une huile dont les spectres IR et RMN sont conformes à la structure attendue.

## Stade C

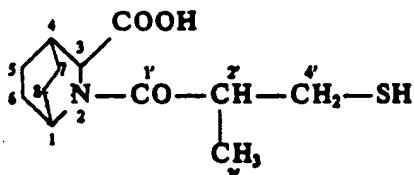
## N [mercaptopropanoate de (RS) méthyl-2 propionyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo [2.2.2] octane

Sous azote, 0,500 g (0,0017 mol) de N [acétylthio-3 (RS) méthyl-2 propionyl] aza-2 (RS) carb 5  
bicyclo [2.2.2] octane préparés au stade précédent sont dissous dans un mélange de 1,7 ml de soud aqueuse normale et de 25 ml d'éthanol. Après 15 heures de contact l'éthanol est évaporé sous vide et la solution aqueuse extraite à l'éther, neutralisée exactement par 1,7 ml d'acide chlorhydrique aqueux normale est évaporé à sec. Le résidu constitue le produit cherché (0,3 g, en mélange avec 0,0995 g de chlorure de sodium. Le produit est contrôlé par RMN en solution dans D<sub>2</sub>O:

5

10

15



2H en 1 et 3	$\delta = 4,10$ et $4,40$ ppm	20
3H en 2' et 4'	$\delta = 2,3$ à $3$ ppm	
1H en 4	$\delta = 2$ à $3$ ppm (multiplet)	
8H (4 CH <sub>2</sub> ) en 5,8,7,8)	$\delta = 1,7$ ppm (massif)	
3H en 3'	$\delta = 1,5$ ppm (doublet)	

l'intégration est cohérente.

25

## Exemple 2

## N [N-(RS) éthoxycarbonyl-1 pentyl (3) alanyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo (2.2.2) 4 (RS), 7 (RS) octène-5

30

## Stade A

## Aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo (2.2.2) 4 (RS), 7 (RS) octène-5

35

34,5 g (0,119 mole) de dioxo-1,3 ethano-5,8 (chloro-4-phényl)-2 (2H, 5H) imidazo [1,5-a] pyridine préparé selon BEN-ISHLI et coll. (voir. Ex. 1,A) sont portés à reflux sous azote pendant 5 h. avec 355 ml (1,42 mole) de solution aqueuse de soude 4N.

40

Après refroidissement à 5°, 14 g de chloro-4 aniline sont essorés et le filtrat est acidifié à PH 1 par HCl concentré. La solution filtrée est passée sur 800 ml de résine (Dowex (H<sup>+</sup>) 50 WX-8). Après lavage par de l'eau distillée jusqu'à absence d'ion chlorure, le produit cherché est élué par 2250 ml d'ammoniaque 1N. Les éluats ammoniacaux sont concentrés à sec sous vide de la trompe à eau à 40°. Poids 17,5 g (Rt = 96,2%).

45

Analyse: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

Calculé %	C 62,72, H 7,24, N 9,14;
Trouvé %	C 62,30, H 6,87, N 9,10.

IR: OH et NH<sub>2</sub><sup>+</sup> 3600–3200 cm<sup>-1</sup>  
COO<sup>-</sup> 1630 cm<sup>-1</sup>

50

RMN: (D<sub>2</sub>O-intégration cohérente)  
4H 1,3–2,1 ppm  
2H 6,5 ppm 1H 4,3 ppm  
1H 3,7 ppm 1H 3,25 ppm

55

## Stade B

## Aza-2 (RS) méthoxycarbonyl-3 bicyclo (2.2.2) 4 (RS), 7 (RS) octène-5, chlorhydrate

60

1 g (0,00655 mol) d'amin acide préparé au stade précédent sont dissous dans 15 ml de méthanol anhydre et additionnés, goutt à goutte et sans dépasser ±5°, de 1,5 mole de chlorure de thionyle. Le

65

mélange est porté au reflux pendant 2 h puis concentré à sec sous vide de la trompe à eau à 40°. On obtient 1,2 g (Rt. 90%) de produit recherché.

- 5 F: 207 (déc.)  
 IR: CO (ester) 1740 cm<sup>-1</sup>  
 NH<sub>2</sub> + 2800–2200 cm<sup>-1</sup>

Le produit brut est utilisé dans la phase suivante sans purification supplémentaire.

10

### Stade C

- N [N(t-butoxycarbonyl)alanyl] aza-2 (RS) méthoxycarbonyl-3 bicyclo [2.2.2] 4 (RS), 7 (RS) octène-5  
 15 8,9 g (0,044 mole) d'ester préparé selon le procédé décrit au stade précédent sont dissous dans 70 ml de diméthylformamide (DMF) en présence de 6,15 ml (0,044 mole) de triéthylamine. A la solution obtenue, maintenue à température ambiante, on ajoute successivement:  
 20 — 8,3 g de (S) ter. boc. alanine dissoute dans 45 ml de DMF  
 — 6,45 (0,044 mole) d'hydroxy-benztriazole (HOBT) dissous dans 55 ml de DMF, et  
 — 9,05 (0,044 mole) de dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) dissous dans 80 ml de chloroforme.

Après 24 h. d'agitation, la dicyclohexylurée (DCU) formée est filtrée et le filtrat concentré à sec sous vide de la trompe à eau à 50° C. Le résidu est repris par 250 ml d'acétate d'éthyle, et la solution est filtrée et lavée successivement par:

- 30 2 × 50 ml de solution aqueuse saturée de NaCl  
 3 × 50 ml de solution aqueuse d'acide citrique à 10%  
 2 × 50 ml de solution aqueuse saturée de NaCl  
 3 × 50 ml de solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>  
 2 × 50 ml de solution aqueuse saturée de NaCl,

puis séchée sur CaSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à sec.

On obtient 12,8 g (86,5%) de produit recherché sous forme d'une huile très visqueuse.

35 Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
 Calculé % C 60,34, H 7,74, N 8,28;  
 Trouvé % C 60,10, H 7,79, N 8,21.

- 40 IR: NH 3400–3300 cm<sup>-1</sup>  
 CO amide 1700 cm<sup>-1</sup> et 1510 cm<sup>-1</sup>  
 CO ester 1750 cm<sup>-1</sup>  
 RMN:  
 45 2H (8,1–6,8 ppm)  
 1H (6,2–5,8 ppm) échangeable  
 3H (4,2–4,9 ppm)  
 3H (3,73 ppm)  
 1H (3,2 ppm)  
 9H (1,5 ppm)  
 50 7H (1,2–2,2 ppm)

### Stade D

- 55 N [N-(t-butoxycarbonyl) (S) alanyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo (2.2.2) 4 (RS), 7 (RS) octène-5

60 12,8 g (0,038 mole) de composé obtenu au stade précédent sont dissous dans 140 ml de méthanol en présence de 40 ml de soude 1N. Après 8 h. d'agitation à température ambiante, la solution est concentrée à sec sous vide de la trompe à eau à 30° et le résidu, redissous dans 150 ml d'eau, est extrait par un peu d'acétate d'éthyle pour séparer les insaponifiables, puis acidifié par 40 ml de HCl 1N. L'acide précipité est extrait par 2 × 100 ml d'éther sulfurique, la solution éthérée est séchée sur CaSO<sub>4</sub>, filtrée

**0 051 020**

t concentrée à sec. On obtient 11,1 g (Rt 90%) de produit cherché.

IR:	NH et OH 3420 cm <sup>-1</sup> et 3300—2300 cm <sup>-1</sup> CO (acide et amide) 1700 cm <sup>-1</sup> CO (amid tertiaire) 1635 cm <sup>-1</sup> et 1500 cm <sup>-1</sup>	5
RMN:	1H (8,4 ppm) échangeable 2H (8,3—6,6 ppm) 1H (5,5 ppm) échangeable 3H (3,9—4,8 ppm) 1H (2,9—3,5 ppm) 16H (1—2 ppm)	10

**Stade E** 15

**N [(S) alanyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo (2,2,2) 4 (RS), 7 (RS) octène-5; (composé n° 2 du tableau suivant)**

11,1 g (0,034 mole) de composé obtenu au stade précédent sont dissous dans 95 ml de chlorure de méthylène et à cette solution, refroidie à 0, +5°, sous agitation, sont ajoutés goutte à goutte 75 ml d'acide trifluoroacétique en solution dans 80 ml de chlorure de méthylène. Après 1 h de contact sous agitation à 0, +5°, puis 1 h supplémentaire à +25°, la solution est concentrée à sec sous vide de la trompe à eau puis de la pompe à palette (0,1 mm de Hg).

Le résidu brut (13,6 g) obtenu, est passé en solution aqueuse sur résine (DOWEX 50 H<sup>+</sup>), la résine est lavée à l'eau distillée puis le produit cherché est éluté par 1 l d'ammoniaque 1N. L'évaporation à sec des eluats ammoniacaux fournit le produit attendu.

Poids 6,3 g (Rt = 83%)

Analyse: C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 30  
Calculé % C 58,91, H 7,19, N 12,50;  
Trouvé % C 57,80, H 7,09, N 12,83.

IR et RMN: se reporter au tableau. 35

**Stade F** 40

**N [N-(RS) éthoxycarbonyl-1 pentyl (S) alanyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo (2,2,2) 4 (RS), 7 (RS) octène-5;**  
**(composé N° 8 du tableau suivant)**

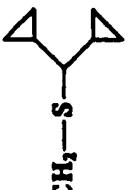
1 g (0,045 mole) de composé obtenu au stade précédent est dissous sous agitation dans 55 ml d'éthanol anhydre en présence de 13 g de tamis moléculaire 4 Å et de 2,85 g (0,018 mole) d'oxo-2 hexanoate d'éthyle (E<sub>15</sub> = 89—91°C, préparé selon P. A. MANIS et M. W. RATHKE, J. Org. Chem., 45, 4952—54 [1980]). Après 1 h. d'agitation à température ambiante, une solution de 0,28 g (0,0045 mole) de cyano borohydrure de sodium dans 2,25 ml d'éthanol anhydre est ajoutée en 6 h. L'agitation est continuée pendant 15 h., puis la solution filtrée et concentrée à sec est reprise par 50 ml de solution aqueuse de NaCl. Après extraction à l'éther pour séparer l'excès de céto-ester, la phase aqueuse est amenée à pH 3 par un peu de HCl 1N puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur CaSO<sub>4</sub> puis filtrée et concentrée à sec. Le résidu d'évaporation est le produit cherché sous forme de sel de sodium.

Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> 55  
Calculé % C 58,75, N 7,53, N 7,21;  
Trouvé % C 58,74, H 7,71, N 7,48.

Dans le tableau suivant sont rassemblés les composés des exemples ci-dessus ainsi que d'autres composés de formule (I) préparés de la même manière.

60

65

N° composé	A (chiralité du C <sub>1</sub> )	q	X	R (chiralité du C <sub>2</sub> ) R <sub>1</sub>	forme
1 (ex. 1)	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> (RS)	1	S	—CH <sub>3</sub> , (RS) H	—
2 (ex. 2-B)	CH=CH (RS)	0	NH	CH <sub>3</sub> , (S) H	—
3	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> (RS)	0	NH	CH <sub>3</sub> , (S) H	—
4	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> (RS)	0	NH	CH <sub>3</sub> , (S) 	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> —S— —
5	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> (RS)	0	NH	CH <sub>3</sub> , (S)	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> sel sodique
6	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> (R)	0	NH	CH <sub>3</sub> , (S)	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> sel sodique
7	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> (S)	0	NH	CH <sub>3</sub> , (S)	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> sel sodique
8 (ex. 2)	CH=CH (RS)	0	NH	CH <sub>3</sub> , (S)	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )—nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , sel sodique
9	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> (RS)	0	NH	—CH <sub>3</sub> , (S)	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )—nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , sel sodique
10	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> (S)	0	NH	—CH <sub>3</sub> , (S)	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )—nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , sel sodique
11	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> (R)	0	NH	—CH <sub>3</sub> , (S)	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )—nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , sel sodique
12	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> (S)	0	NH	—CH <sub>3</sub> , (S)	(RS) —CH(COOCH <sub>3</sub> )—nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , sel sodique

0 051 020

**Fortsetzung**

N° composé	A (chiralité du C <sub>3</sub> )	q	X	R (chiralité du C <sub>2</sub> ) R <sub>1</sub>	forme
13	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> (S)	0	NH	—CH <sub>3</sub> (S)	(RS) —CH(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—aC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
14	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> (S)	0	NH	—CH <sub>3</sub> (S)	(RS) —CH—COO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
15 <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> (S)	0	NH	—CH <sub>3</sub> (S)	(R) —CH—COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
16	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> (S)	0	NH	—CH <sub>3</sub> (S)	(S) —CH—COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
17	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> (S)	0	NH	CH <sub>3</sub> (S)	(RS) —CH(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—CH <sub>2</sub> —S— <sup>(S)</sup>   COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

	IR: $\nu_s$ en $\text{cm}^{-1}$	RMN dans $\text{CDCl}_3$ : déplacements chimiques ppm/TMS			N° com- posé	
5	—	se reporter à l'exemple 1 stade C			1	
	NH, $\text{NH}_3^+$ , OH: C=O:	3600—2200 1650—1550	2H (6,5—6,2) 1H (5,1)	2H (4,5—3,5) 1H (3)	7H (2—1,1) RMN dans $\text{D}_2\text{O}$	2
10	NH, OH: C=O:	3600—2400 1650—1550	3H (4,5—3,7) 1H (2,15)	8H (1,85) 3H (1,4—1,1)	RMN dans $\text{D}_2\text{O}$	3
	$\text{NH}_2^+$ :	3500—2500	2H (5,8) échangeables	26H (2,3—0,1)		4
15	C=O ester: C=O amide:	1725 1625	8H (4,5—2,8)			
	NH: C=O ester: C=O amide:	3300 1720 1650—1580	7H (4,5—3) 24H (2,5—0,7)			5
20	NH, OH: C=O ester: C=O amide:	3320 1725 1610	1H (4,8) échangeable 6H (2,5—0,5)	24H (1)		6
25	NH, OH: C=O ester: C=O amide:	3320 1725 1610	1H (4,5—3) échangeable 8H (2,5—0,7)	24H (0,95)		7
	$\text{NH}_2^+$ , OH: C=O ester: C=O amide:	3600—2300 1735 1640	1H (8) échangeables 2H (6,5)	6H (4,7—3,1) 20H (2,4—0,8)		8
30	$\text{NH}_2^+$ : OH: C=O ester: C=O amide:	2700—2300 3600—3200 1730 1630 et 1540	2H (7,5) échangeables 8H (4,7—3,5)	24H (2,5—0,8)		9
35	NH, OH: C=O amide: C=O ester:	3400 1610 1725	7H (4,8—2,9) 24H (2,5—0,7)			10
40	NH, OH: C=O ester: C=O amide:	3600—3100 1725 1620	7H (4,5—3) 22H (2,6—0,8)			11
45	NH, OH: C=O ester: C=O amide:	3600—3100 1725 1620	7H (4,7—3) 22H (2,6—0,3)			12
	NH, OH: C=O ester: C=O amide:	3600—2300 1725 1630	2H (6,2) échangeable 6H (4,5—2,6)	26H (2,5—0,8)		13
50	NH, OH: C=O ester: C=O amide:	3300 1725 1615	5H (7,3) 8H (4,5—3)	19H (3—1)		14
55	NH, OH: C=O ester: C=O amide:	2800—2300 1730 1670 et 1630				15
60	$\text{NH}_2^+$ , OH: C=O ester: C=O amide:	3200—2200 1730 1620	3H (8,35) échangeables 5H (7,35)	8H (4,8—3,7) 4H (3—2,2)	12H (2,2—1,6) 3H (1,4)	16
	NH, OH: C=O ester: C=O amide:	3400 1725 1615	11H (4,8—2,8) 22H (2—1)			17

**Etude pharmacologique des composés de l'invention.**

Les composés selon l'invention ont été testés par l'administration i.v. ou p. sur le chien éveillé.

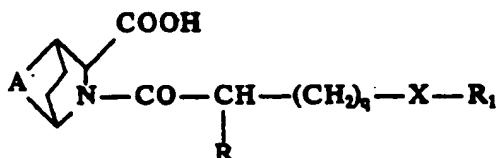
La pression artérielle des chiens a été mesurée par un capteur de pression (Statham P 23 Dbc) après cathétérisation de l'aorte par l'intermédiaire d'artère fémorale. L'enregistrement est réalisé par un appareil enregistreur (Brush 400c).

L'angiotensin I et l'angiotensine II sont injectées aux animaux par voie intra-veineuse à la dose de 0,3 µg/kg. On établit une courbe dose/activité pour chacune de ces hormones. On administre ensuite les composés selon l'invention par voie orale ou intra-veineuse à la dose de 1 à 10 mg/kg. On établit ensuite une deuxième courbe dose/activité pour l'angiotensine I et pour l'angiotensine II après administration du produit essayé.

On constate une inhibition de l'activité hypertensive allant de 50 à 100% après 30 à 90 minutes et se maintenant de 40 à 80% à plus de 8 h. après l'administration. Certains composés restent actifs après 24 h., ce qui n'est le cas d'aucun composé de ce type connu jusqu'à présent. Par ailleurs, les composés de l'invention sont dépourvus de toxicité aiguë ( $DL_0 > 500$  mg/kg i.p; souris).

**Exemple de Formulation****N [mercaptopropanoate de (RS) méthyl-2 propionyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo [2.2.2]**

octane	20 g
amidon de blé	105 g
amidon de maïs	90 g
caséine formolé	20 g
stéarate de magnésium	15 g
talc	20 g
pour 100 comprimés.	

**Revendications pour les Etats contractants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE****1. Composés répondant à la formule générale:**

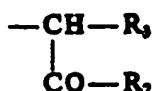
dans laquelle A représente un radical vinylène ou diméthylène

q est 0 ou 1

R représente un radical alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> pouvant porter un groupe amino,

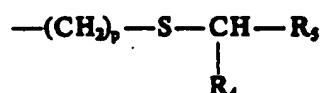
X représente —S— et R<sub>1</sub> représente H, ou bien X représente —NH— et

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule



R<sub>2</sub> représente un hydroxyle ou un groupement alcoxy de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle droit ou ramifié, cycloalkylalkyle ou phénylalkyle ayant au plus et au total 8 atomes de carbone, ou un radical de formule:



dans lequel:

R<sub>4</sub> est H, un radical alkyl (C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) ou cycloalkyl (C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>),

R<sub>5</sub> est H, un radical cycloalkyle (C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>) ou alcoxy (C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) carbonyle, et

p est 1 ou 2,

sous forme racémique ou d'isomère optique, ainsi que leurs sels obtenus avec une base minérale ou organique thérapeutiquement compatible et les sels d'addition des composés de formule (I) dans laquelle X est NH avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible.

5 2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule (I) dans laquelle: A représente un groupe diméthylène.

3. Composés selon la revendication 1, ou la revendication 2, répondant à la formule (I) dans laquelle X représente NH et R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle ou phénylalkyle ayant au plus 8 atomes de carbone.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, répondant à la formule (I) dans laquelle R est un groupe méthyle.

10 5. Le N [thio-3 (RS) méthyl-2 propionyl] aza-2 (RS) carboxy-3 bicyclo [2.2.2] octane et ses isomères (S).

6. Le N [N-3 (RS) (éthoxycarbonyl-1 méthyl-3 butyl) (S) alanyl] aza-2 (S) carboxy-3 bicyclo [2.2.2] octane, son isomère (S) et leur sel de sodium.

15 7. Le N [N-(RS) (éthoxycarbonyl-1 phényl-3 propyl) (S) alanyl] aza-2 (S) carboxy-3 bicyclo [2.2.2] octane, son isomère (S), leur sel de sodium et leur trifluoroacétate.

8. Composition pharmaceutique renfermant à titre de principe actif au moins un composé selon l'un quelconque des revendications 1 à 7, ainsi qu'un excipient ou un véhicule inert non-toxique convenable.

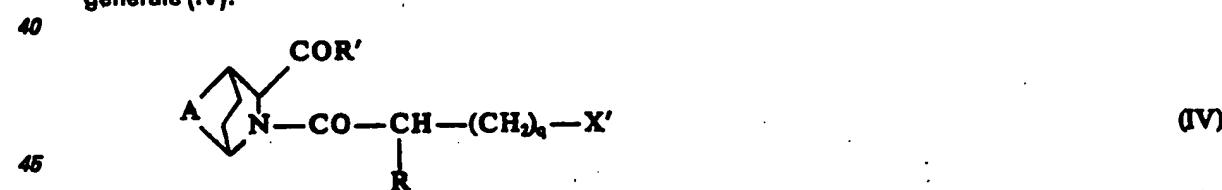
20 9. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on soumet un acide aza bicyclooctane carboxylique ou l'un de ses esters de formule générale (II):



25 dans laquelle la définition du substituant A est la même que dans la formule (I) de la revendication 1, et R' représente un hydroxy ou alcoxy de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, à l'action d'un acide carboxylique substitué de formule générale (III):



30 35 dans laquelle q a la définition mentionnée pour la formule (I) de la revendication 1, et R'' est alkyle (C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) ou aminoalkyle (C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) protégé, X' représente SH ou un groupement NH<sub>2</sub> protégés par les radicaux acyles habituels, ou un de ses dérivés fonctionnels, pour obtenir un acide de formule générale (IV):



40 dans laquelle les substituants ont les définitions déjà mentionnées ci-dessus, qui est soumis aux procédés de déprotection habituels, et fournit ainsi le composé de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est H,  
45 puis le cas échéant, on soumet le composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est H et X est NH à une réaction d'alkylation réductive par un composé de formule générale (V)

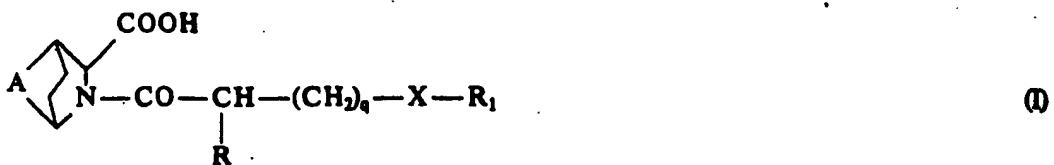


50 55 dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations indiquées dans la formule (I), pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X est NH et R<sub>1</sub> est



## Revendication pour l'Etat contractant: AT

Procédé de préparation de composés répondant à la formule générale:



dans laquelle A représente un radical vinylique ou diméthylène

q est 0 ou 1

R' représente un radical alkyle (C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) pouvant porter un groupe amino,

15

X représente —S— et R<sub>1</sub> représente H, ou bien X représente —NH— etR<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formuleR<sub>2</sub> représente un hydroxyle ou un groupement alcoxy (C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>)R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle droit ou ramifié, cycloalkylalkyle ou phénylalkyle ayant au plus et au total 8 atomes de carbone, ou un radical de formule:

25



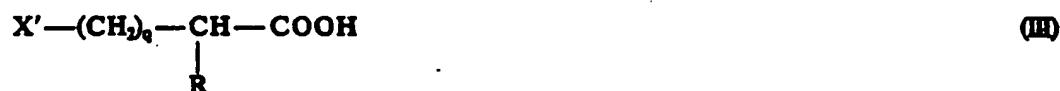
dans lequel:

R<sub>4</sub> est H, un radical alkyle (C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) ou cycloalkyle (C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>),R<sub>5</sub> est H, un radical cycloalkyle (C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>) ou alcoxy (C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) carbonyle, et

p est 1 ou 2,

sous forme racémique ou d'isomère optique, ainsi que leurs sels obtenus avec une base minérale ou organique thérapeutiquement compatible et les sels d'addition des composés de formule (I) dans laquelle X est NH avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible, procédé caractérisé en ce que l'on soumet un acide aza bicyclo-octane carboxylique ou l'un de ses esters de formule générale (II):

40

dans laquelle la définition du substituant A est la même que dans la formule (I), et R' représente un hydroxy ou alcoxy de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, à l'action d'un acide carboxylique substitué de formule générale (III):dans laquelle R et q ont les définitions mentionnées pour la formule (I), et X' représente SH ou un groupement NH<sub>2</sub> protégés par les radicaux acyles habituels, ou un de ses dérivés fonctionnels, pour obtenir un acide de formule générale (IV):

dans laquelle les substituants ont les définitions déjà mentionnées ci-dessus, qui est soumis aux procédés de déprotection habituels, t fournit ainsi l' composé de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est H, puis le cas échéant, on soumet le composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est H et X est NH à une réaction d'alkylation réductive par un composé de formule générale (V)

5



(V)

10

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations indiquées dans la formule (I), pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X est NH et R<sub>1</sub> est

15

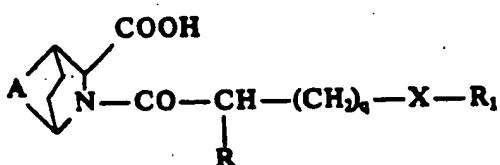


20

### Patentansprüche für die Vertragsstaaten BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

#### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel

25



(I)

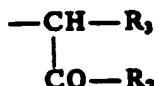
30

in der A eine Vinylengruppe oder eine Dimethylenegruppe,

35

q 0 oder 1,  
R eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die eine Aminogruppe tragen kann,  
X -S- und R<sub>1</sub> H oder X -NH- und R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel

35

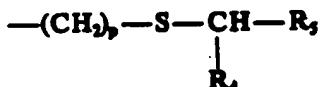


in der

40

R<sub>2</sub> eine Hydroxylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe und  
R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe oder  
eine Phenylalkylgruppe mit höchstens 8 Kohlenstoffatomen darstellen, oder eine Gruppe der  
Formel

45



in der

50

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe,  
R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe und  
p 1 oder 2 darstellen,

bedeuten, in Form der Racemate oder der optischen Isomeren, sowie deren Salze mit therapeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Basen und die Additionssalze der Verbindungen der Formule (I), in der X -NH- bedeutet, mit einer therapeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I), in der A für eine Dimethylenegruppe steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der Anspruch 2 der allgemeinen Formel (I), in der X -NH- und R<sub>3</sub> eine Alkylgruppe der eine Phenylalkylgruppe mit höchstens 8 Kohlenstoffatomen bedeuten.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der allgemeinen Formel (I), in der R eine Methylengruppe darstellt.

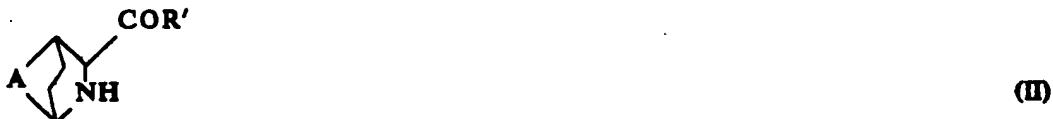
5. N-[(R,S)-3-Thio-2-methyl-propionyl]-(R,S)-2-aza-3-carboxy-bicyclo[2.2.2]octan und dessen (S)-Isomere.

6. N-[ $(R,S)$ -N-(1-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl)-(S)-alanyl]-(S)-2-aza-3-carboxy-bicycl [2.2.2]octan, dessen (S)-Isomeres und deren Natriumsalz.

7. N-[ $(R,S)$ -N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl)-(S)-alanyl]-(S)-2-aza-3-carboxy-bicyclo[2.2.2]octan, dessen (S)-Isomeres, deren Natriumsalz und deren Trifluoracetat.

8. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 sowie ein inertes, nichttoxisches, geignete Bindmittel oder Trägermaterial.

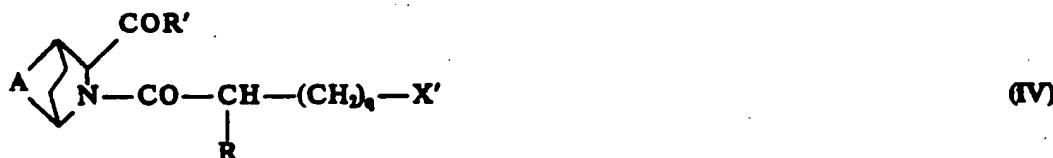
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Azabicyclooctancarbonsäure oder einen ihrer Ester der allgemeinen Formel (II)



in der die Definition des Rests A die gleiche ist wie die für die Formel (I) des Anspruchs 1 und R' eine Hydroxylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe bedeutet, der Einwirkung einer substituierten Carbonsäure der allgemeinen Formel (III)



in der q die bezüglich der Formel (I) in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und R'' eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe oder eine geschützte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Aminoalkylgruppe und X' eine durch übliche Acylreste geschützte SH- oder NH<sub>2</sub>-Gruppe darstellen oder eines ihrer funktionellen Derivate aussetzt, zur Bildung einer Säure der allgemeinen Formel (IV)



in der die Substituenten die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche den üblichen Maßnahmen zur Abspaltung der Schutzgruppen unterworfen wird und in dieser Weise die Verbindung der allgemeinen Formel (I) liefert, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom darstellt, und gewünschtenfalls die Verbindung der Formel (I), in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom und X eine NH-Gruppe bedeuten, einer reduktiven Alkylierungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



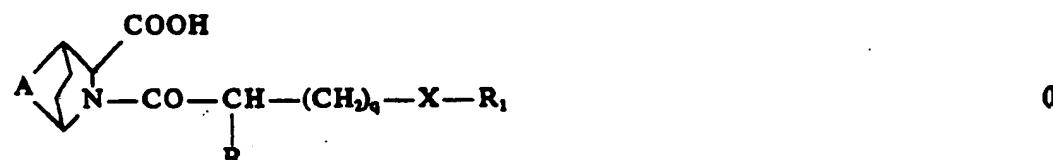
in der R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, unterzieht zur Bildung einer Verbindung der Formel (I), in der X eine NH-Gruppe und R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel



bedeuten.

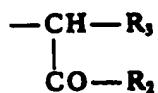
#### Patentanspruch für den Vertragsstaat AT

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



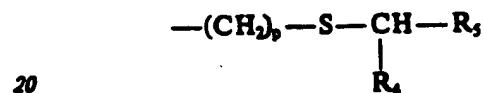
in der A eine Vinylengruppe oder eine Dimethylengruppe,

- q: 0 oder 1,  
 R: eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die eine Aminogruppe tragen kann,  
 5 X: –S— und R<sub>1</sub>; H oder X—NH— und R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



10 in der

- R<sub>2</sub>: eine Hydroxylgruppe oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe und  
 R<sub>3</sub>: ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe oder  
 15 eine Phenylalkylgruppe mit höchstens 8 Kohlenstoffatomen darstellen, oder eine Gruppe der Formel



in der

- R<sub>4</sub>: ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe,  
 25 R<sub>5</sub>: ein Wasserstoffatom, eine C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonylgruppe und  
 p: 1 oder 2 darstellen,

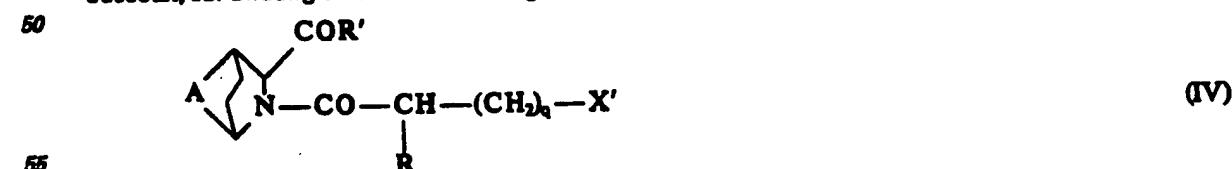
bedeuten, in Form des Racemats oder des optischen Isomeren, sowie ihrer Salze mit einer therapeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Base und der Additionssalze der Verbindungen der Formel (I), in der X eine NH-Gruppe darstellt, mit einer therapeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Azabicyclooctancarbonsäure oder einen ihrer Ester der allgemeinen Formel (II)



- 35 in der die Definition des Rests A die gleiche ist wie die für die Formel (I) und R' eine Hydroxylgruppe oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe bedeutet, der Einwirkung einer substituierten Carbonsäure der allgemeinen Formel (III)



40 in der R und q die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und X' eine durch übliche Acylreste geschützte SH- oder NH<sub>2</sub>-Gruppe darstellt oder eines ihrer funktionellen Derivate aussetzt, zur Bildung einer Säure der allgemeinen Formel (IV)



- 50 in der die Substituenten die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche den üblichen Maßnahmen zur Abspaltung der Schutzgruppen unterworfen wird und in dieser Weise die Verbindung der allgemeinen Formel (I) liefert, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom darstellt, und gewünschtenfalls die 55 Verbindung der Formel (I), in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom und X ein NH-Gruppe bedeutet, einer reduktiven Alkylierungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



- 60 in der R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, unterzieht zur

Bildung in r V rbindung der Form I (I), in der X ein NH-Grupp und R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel

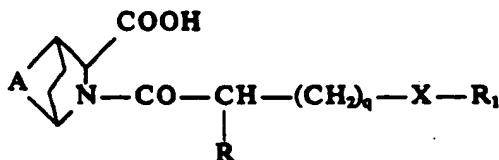


5

bedeuten.

Claims for contracting states BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE 10

1. Compounds corresponding to the general formula



15

(I)

20

in which

A represents a vinylene or dimethylene radical,

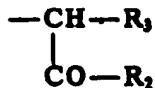
q is 0 or 1,

R represents a C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-Alkyl radical that can have an amino group,

25

X represents —S— and R<sub>1</sub> represents H, or, alternatively,

X represents —NH— and R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom or a radical of the formula

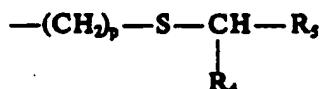


30

R<sub>2</sub> represents hydroxy or a C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkoxy grouping, and

R<sub>3</sub> represents a hydrogen atom, or a straight-chain or branched alkyl radical, a cycloalkylalkyl radical or a phenylalkyl radical each having not more than 8 carbon atoms in total, or a radical of the formula

35



40

in which

R<sub>4</sub> is H, a C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkyl radical or a C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub>-cycloalkyl radical,

45

R<sub>5</sub> is H, a C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub>-cycloalkyl radical or a (C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkoxy)carbonyl radical, and

p is 1 or 2,

In racemic form or in the form of an optical isomer, and their salts obtained with a therapeutically compatible mineral or organic base and the addition salts of compounds of the formula (I) in which X is NH with a therapeutically compatible mineral or organic acid.

50

2. Compounds according to claim 1, corresponding to the formula (I) in which A represents a dimethylene group.

3. Compounds according to claim 1 or claim 2 corresponding to the formula (I) in which X represents NH, and R<sub>3</sub> represents an alkyl or phenylalkyl group having a maximum of 8 carbon atoms.

55

4. Compounds according to any one of claims 1 to 3 corresponding to the formula (I) in which R is a methyl group.

5. 2-[N-(3-thio-2-(RS)-methylpropionyl)aza]-3-(RS)-carboxybicyclo[2.2.2]octane and its S-isomers.

60

6. 2-[N-(1-(RS)-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)-(S)-alanyl]aza]-3-(S)-carboxybicyclo[2.2.2]octane, its S-isomer and their sodium salts.

7. 2-[N-(1-(RS)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]aza]-3-(S)-carboxybicyclo[2.2.2]octane, its S-isomer, their sodium salts and their trifluoroacetates.

65

8. Pharmaceutical composition containing as active ingredient at least one compound according to any one of claims 1 to 7 and a suitable, non-toxic, inert excipient or carrier.

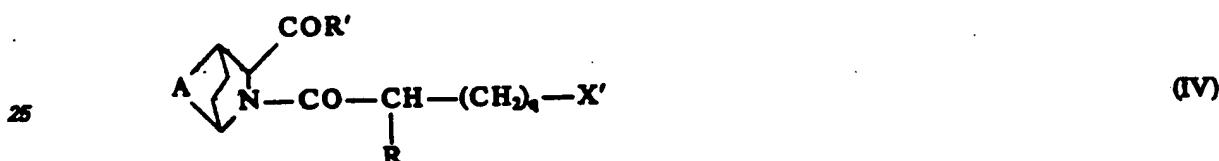
9. Process for the preparation of the compounds according to claim 1, characterised in that an azabicyclo-octanecarboxylic acid, or an ester thereof, of the general formula (II)



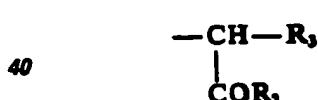
10 in which the definition of the substituent A is the same as in the formula (I) of claim 1 and R' represents hydroxy or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkoxy is subjected to the action of a substituted carboxylic acid of the general formula (III)



20 in which q has the definition given for the formula (I) of claim 1, R'' is C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkyl or protected aminoalkyl (alkyl having 1 to 4 carbon atoms), and X' represents SH or an NH<sub>2</sub> grouping protected by the customary acyl radicals, or a functional derivative thereof, to obtain an acid of the general formula (IV)

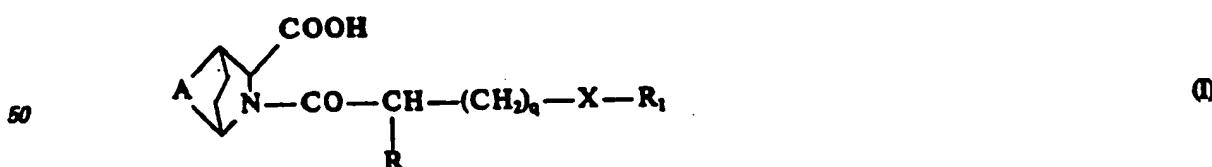


30 in which the substituents have the meanings already mentioned above, which acid is subjected to customary deprotection processes and thus yields the compound of the general formula (I) in which R<sub>1</sub> is H, and then, if necessary, the compound of the formula (I) in which R<sub>1</sub> is H and X is NH is subjected to a reductive alkylation reaction using a compound of the general formula (V)



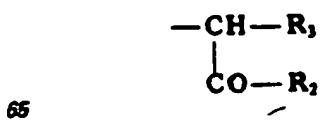
#### Claim for the contracting state At

45 Process for the preparation of compounds corresponding to the general formula



in which

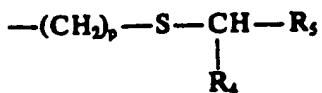
- 55 A represents a vinylene or dimethylene radical,  
q is 0 or 1,  
R represents a C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkyl radical that can have an amino group,  
X represents -S- and R<sub>1</sub> represents H, r, alternatively,  
60 X represents -NH- and R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom or a radical of the formula



R<sub>2</sub> r presents hydroxy or a C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkoxy grouping, and

R<sub>3</sub> represents a hydrogen atom, r a straight-chain or branched alkyl radical, a cycloalkylalkyl radical or a phenylalkyl radical each having not more than 8 carbon atoms in total, r a radical of the formula

5



in which

10

R<sub>4</sub> is H, a C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkyl radical or a C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub>-cycloalkyl radical,

R<sub>5</sub> is H, a C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub>-cycloalkyl radical or a (C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkoxy)carbonyl radical, and  
p is 1 or 2,

15

in racemic form or in the form of an optical isomer, and their salts obtained with a therapeutically compatible mineral or organic base and the addition salts of compounds of the formula (I) in which X is NH with a therapeutically compatible mineral or organic acid, process characterised in that an azabi-cyclo-octanecarboxylic acid, or an ester thereof, of the general formula (II)

20



in which the definition of the substituent A is the same as in formula (I) and R' represents hydroxy or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkoxy is subjected to the action of a substituted carboxylic acid of the general formula (III)

25



30

in which R and q have the definitions given for formula (I) and X' represents SH or an NH<sub>2</sub> grouping protected by the customary acyl radicals, or a functional derivative thereof, to obtain an acid of the general formula (IV)

35



40

in which the substituents have the definitions already mentioned above, which acid is subjected to customary deprotection processes and thus yields the compound of the general formula (I) in which R<sub>1</sub> is H, and then, if necessary, the compound of the formula (I) in which R<sub>1</sub> is H and X is NH is subjected to a reductive alkylation reaction using a compound of the general formula (V)

45



50

in which R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> have the meanings indicated in formula (I), to obtain a compound of the formula (I) in which X is NH and R<sub>1</sub> is



55

60

65